

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ :	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/40330
B01J 19/00		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 13. Juli 2000 (13.07.00)

(21) Internationales Aktenzeichen:	PCT/EP99/10022	(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) Internationales Anmeldedatum:	16. Dezember 1999 (16.12.99)	
(30) Prioritätsdaten:	198 60 821.7 30. Dezember 1998 (30.12.98) DE	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten außer US):	MWG – BIOTECH AG [DE/DE]; Anzinger Strasse 7, D-85560 Ebersberg (DE).	
(72) Erfinder; und		Veröffentlicht
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):	HEIMBERG, Wolfgang [DE/DE]; Böhmerwaldstrasse 72, D-85560 Ebersberg (DE). WEICHSELGARTNER, Michael [DE/DE]; Im Tal 77, D-85560 Ebersberg (DE).	Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.
(74) Anwalt:	GANAHL, Bernhard; Reinhardt Söllner Ganahl, Hausen 5b, D-85551 Kirchheim Bei München (DE).	

(54) Title: DEVICE FOR CARRYING OUT CHEMICAL REACTIONS

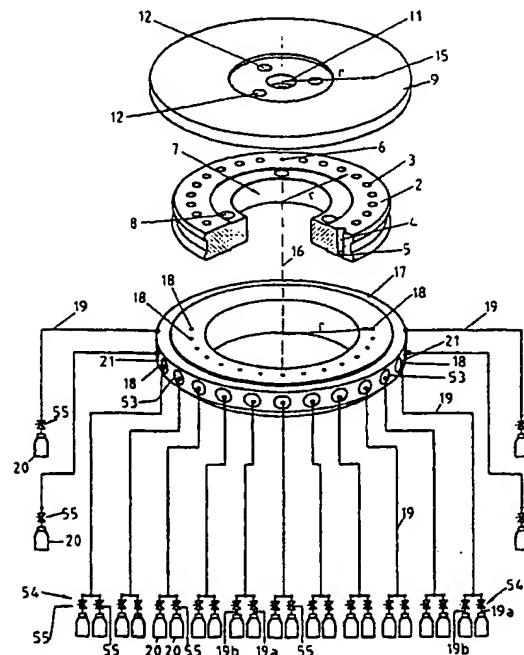
(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG ZUR DURCHFÜHRUNG VON CHEMISCHEN REAKTIONEN

(57) Abstract

The invention relates to a device for carrying out chemical reactions. Said device comprises a reaction slider in which a plurality of through openings are configured as reaction chambers and a selection slider which is arranged on the upper surface of the reaction slider and which has at least one traversing control opening. Said selection slider is displaceable relative to the reaction slider in such a manner that the control opening thereof is aligned with one of the reaction chambers of the reaction slider so that a traversing connection for supply of the reaction chamber with a predetermined reagent is formed. The device is further provided with a slider for chemical agents which is arranged below the reaction slider and which is configured with through openings for feeding chemicals to the individual reaction chambers of the reaction slider. The invention provides a means for impinging the sliders with a predetermined force and further provides a valve arrangement with which chemicals can be fed to the chemical slider as a premix.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zum Durchführen von chemischen Reaktionen, mit einem Reaktionsslider, in dem eine Vielzahl als Reaktionskammern dienende Durchgangsöffnungen ausgebildet sind; einem Wahlslider, der an der oberen Oberfläche des Reaktionssliders angeordnet ist und der zumindest eine durchgehende Steueröffnung aufweist, wobei der Wahlslider bezüglich des Reaktionssliders derart verlagerbar ist, dass sich dessen Steueröffnung in fluchtender Anordnung mit einer der Reaktionskammern des Reaktionssliders befindet, so dass eine durchgehende Verbindung zur Versorgung der Reaktionskammer mit einer vorbestimmten Reagenz geschaffen wird; und einem Chemikalien-Slider, der unterhalb des Reaktionssliders angeordnet und mit Durchgängen zum Zuführen von Chemikalien zu den einzelnen Reaktionskammern des Reaktionssliders ausgebildet ist. Die Erfindung zeichnet sich zum einen durch eine Einrichtung zum Beaufschlagen der Slider mit einer vorbestimmten Kraft und zum anderen durch eine Ventilanordnung aus, mit welcher Chemikalien vorgemischt dem Chemikalien-Slider zugeführt werden können.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Amenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasiliens	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

5

**Vorrichtung zur Durchführung
von chemischen Reaktionen**

10

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Durchführung von chemischen Reaktionen. Insbesondere betrifft die Erfindung eine Vorrichtung zur Durchführung von chemischen Synthesen, vorzugsweise zum Synthetisieren von Oligonukleotiden.

- 15 Derartige Vorrichtungen sind bspw. aus der EP 0 164 206 B1 und der EP 0 181 491 B1 bekannt. Diese Vorrichtungen weisen jeweils mehrere stapelförmig übereinander angeordnete Reaktionsscheiben auf, in welchen jeweils drei oder vier als Kanäle dienende, durchgehende dünne Bohrungen und eine als Reaktionsgefäß dienende Bohrung mit zumindest bereichsweise größerem Querschnitt angeordnet sind. Die Reaktionsscheiben weisen eine mittige Bohrung auf, durch die sich ein als Verbindungs-
20 element dienender Bolzen erstreckt. An den Enden ist der Bolzen jeweils mit einem Gewinde versehen, auf welche je eine Mutter geschraubt ist, um die Reaktionsscheiben mit beträchtlicher Kraft zusammenzuhalten.
- 25 Die Reaktionsscheiben können um den Bolzen gedreht werden, wobei hierzu die Schraubverbindung zu lösen ist. Durch das Drehen der Reaktionsscheiben um den Bolzen werden die Kanäle in eine fluchtende Anordnung zu einer der Reaktionskamern gebracht, um eine bestimmte Reagenz dem Reaktionsgefäß zuzuführen.
- 30 Diese Vorrichtungen haben sich in der Praxis nicht bewährt, da die Anzahl der gleichzeitig ausführbaren Reaktionen begrenzt und bei jeder Änderung der einer bestimmten Reaktionskammer zuzuführenden Kombinationen von Reagenzien muß die Schraubverbindung gelöst werden und die Reaktionsscheiben müssen von Hand neu angeordnet werden.

35

In der DE 38 13 671 A1 ist eine Vorrichtung zur Durchführung chemischer Reaktionsfolgen beschrieben, die einen Stapel übereinander angeordneter und wahlweise gegeneinander schrittweise verschiebbarer Reaktionsplatten aufweist, die mit im Schrittabstand angeordneten Durchgängen versehen sind, von denen jeweils einer 5 als Reaktionskammer ausgebildet ist. Eine Plattenverstelleinrichtung dient der wahlweisen Verschiebung der jeweiligen Platte relativ zum übrigen Plattenstapel. Es ist ein Hebelmechanismus vorgesehen, um die Platten nach einer Verschiebung zu beaufschlagen, damit eine einwandfreie Dichtung der in den Platten ausgebildeten Kanäle sichergestellt ist.

10 Aus der EP 629 144 B1 geht eine Vorrichtung zur Durchführung zeitgleich oder sequentiell ablaufender chemischer Reaktionen hervor, bei der in einer Vielzahl von Reaktionskammern gleichzeitig chemische Reaktionen ablaufen können, wie z.B. die Synthese von Oligonukleotiden. Hierzu werden anstelle von Scheiben Stäbe vorgesehen, die übereinanderliegend angeordnet und gegenseitig automatisch verschiebbar sind. In einem einzigen der Stäbe sind eine Vielzahl Reaktionskammern ausgebildet. Unter- und oberhalb der die Reaktionskammern aufweisenden Stäbe ist jeweils 15 ein Stab mit einer einzigen Durchgangsbohrung vorgesehen, mit welchen jeweils eine bestimmte Reaktionskammer auf einer Seite mit einem ein Reagenz enthaltenden Gefäß und auf der anderen Seite mit einer Saugpumpe zum Ansaugen der Reagenz 20 in die Reaktionskammer verbunden werden kann. Hierdurch ist es möglich, aus einer großen Anzahl von Reagenzien ein bestimmtes auszuwählen und in die Reaktionskammer zu saugen. Es ist insbesondere möglich, eine Vielzahl solcher Saugvorgänge mit kurzen zeitlichen Abständen auszuführen, wobei jeweils eine andere Reagenz 25 und eine andere Reaktionskammer ausgewählt werden können. Hierdurch können in schneller Abfolge beliebige Kombinationen von Reagenzien in den Reaktionskammern kombiniert und zur chemischen Reaktion gebracht werden.

Ein weiterer Vorteil dieser bekannten Vorrichtung liegt darin, daß die zur Chemikaliensteuerung notwendigen Totvolumen und die Reaktionskammern klein gehalten 30 werden können, so daß der Verbrauch an Reagenzien, die insbesondere bei der Oligonukleotid-Synthese sehr teuer sind, gering ist. Bei weiteren bekannten Vorrichtungen (z.B. DE 35 25 678 A1) werden Ventile zur Steuerung des Chemikalienflusses verwendet, die große Totvolumen besitzen, wodurch die Chemikalienausbeute gering 35 ist.

- Bei der aus der EP 0 629 144 B1 bekannten Vorrichtung werden die Stäbe mit einem hohen Druck aneinandergepreßt, damit sie im Bereich ihrer Kontaktflächen dicht sind und keine Reagenzien zwischen die Stäbe kriechen. Der hohe Druck verursacht beim gegenseitigen Verschieben der Stäbe jedoch einen erheblichen Verschleiß. Es ist zudem schwierig, derart langgestreckte Stäbe mit der notwendigen Präzision und Festigkeit herzustellen. Beim Härtcn solcher Stäbe besteht immer die Gefahr, daß sie sich verziehen. Die maximale Anzahl der Reaktionskammern ist durch die maximale, mit technisch und wirtschaftlich vertretbarem Aufwand, herstellbare Länge der Stäbe begrenzt.
- Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung zur Durchführung von chemischen Reaktionen der eingangs genannten Art derart weiterzubilden, so daß sie trotz einer einfachen und kompakten Ausbildung mit einer großen Anzahl von Reaktionskammern einen hohen Durchsatz gewährleistet.
- Die Aufgabe wird durch eine Vorrichtung mit den Merkmalen des Anspruchs 1 bzw. durch eine Vorrichtung mit den Merkmalen des Anspruchs 9 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen sind in den Unteransprüchen angegeben.
- Die erfindungsgemäße Vorrichtung zum Durchführen von chemischen Reaktionen, umfaßt
- einen Reaktionsslider, in dem eine Vielzahl als Reaktionskammern dienende Durchgangsöffnungen ausgebildet sind,
 - einen Wahlslider, der an einer Seite des Reaktionssliders, an der die Reaktionskammern münden, angeordnet ist und der eine durchgehende Steueröffnung aufweist, wobei der Wahlslider bezüglich des Reaktionssliders verlagerbar ist,
 - einen Chemikalien-Slider, der an der dem Wahlslider gegenüberliegenden Seite des Reaktionssliders angeordnet ist, wobei an der zum Wahlslider weisenden Oberfläche des Chemikalien-Sliders Zuführ-Öffnungen zum Zuführen von Chemikalien münden und die Reaktionskammern des Reaktionssliders und die Zuführ-Öffnungen des Chemikalien-Sliders entlang einer Kreisbahn angeordnet sind und der Reaktionsslider und der Wahlslider durch Drehen um eine gemeinsame Drehachse, die durch den Mittelpunkt der Kreisbahn geht, derart verlagerbar sind, daß eine der Zuführ-Öffnungen, eine der Reaktionskammern und die Steueröffnung in fluchtende Anordnung bringbar sind, so daß eine durchgehende Verbindung zur Versorgung der Reaktionskammer mit einer vorbestimmten Reagenz eingestellt werden kann, und

eine Einrichtung zum Beaufschlagen der Slider mit einer Kraft vorgesehen ist, um die Kontaktflächen der Slider abzudichten, wobei diese Einrichtung derart ausgebildet ist, daß die Kraft im Bereich der Drehachse angreift.

- 5 Diese kreisförmige Anordnung der Reaktionskammern am Reaktionsslider erlaubt eine sehr kompakte Ausbildung des Reaktionssliders mit einer Vielzahl von Reaktionskammern.

Diese kreisförmige Anordnung der Reaktionskammern erzeugt in Kombination mit der zentral angreifenden Beaufschlagungseinrichtung zum Zusammendrücken der Slider 10 eine um die Drehachse symmetrische Druckverteilung, so daß selbst bei einer Vielzahl von Reaktionskammern der Druck gleichmäßig auf die Bereiche der einzelnen Reaktionskammern verteilt wird. Hierdurch ist sichergestellt, daß trotz einer Vielzahl 15 von Reaktionskammern diese sicher abgedichtet werden. Mit der Erfindung können viele Reaktionskammern vorgesehen werden, wodurch ein hoher Durchsatz erzielt wird, und gleichzeitig kann die Abdichtung der vielen Reaktionskammern sichergestellt werden.

Mit dieser Beaufschlagungseinrichtung können die Slider in einer bestimmten Stellung mit einer vorbestimmten Kraft von z.B. 100 N aneinander gepreßt werden, wobei 20 die Kraft zum Drehen der Slider vermindert oder gelöst wird, so daß der Verschleiß gering gehalten wird und über einen langen Zeitraum die Dichtheit an den Kontaktflächen der Slider gewährleistet ist.

25 Durch die kreisförmige Anordnung der Reaktionsslider können die Slider plattenförmig und insbesondere in der Form einer Ringscheibe gefertigt werden, wodurch der Fertigungsaufwand im Vergleich zu den aus der EP 0 629 144 B1 bekannten Stäben erheblich vermindert wird. Dies beruht unter anderem darauf, daß Platten wesentlich einfacher mit planen Flächen als Stäbe ausgebildet werden können, welche sich 30 zudem beim Härteln oftmals verziehen. Diese kreisförmige Anordnung der Reaktionskammern erlaubt somit ein einfacheres Herstellen planer und damit flüssigkeitsdichter Kontaktflächen.

Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist eine Antriebseinheit mit einem 35 zylinderförmigen feststehenden Antriebsgehäuse und zwei konzentrisch und ineinander angeordneten Hohlwellen vorgesehen, auf welche drehfest der Reaktionsslider

bzw. der Wahlslider aufgesetzt werden können. Diese von den Slidern getrennte Ausbildung der Antriebseinheit erlaubt ein einfaches und schnelles Austauschen der Slider, die vorzugsweise mittels einer Steckverbindung drehfest mit der Antriebseinheit verbunden werden können. Hierdurch ist es möglich, z.B. die Anzahl der Reaktionskammern durch Austauschen des Reaktionssliders zu verändern und auf die jeweiligen Anforderungen anzupassen.

- Nach der Lösung gemäß Anspruch 9 wird eine Vorrichtung zum Durchführen von chemischen Reaktionen vorgesehen, mit
- 10 - einem Reaktionsslider, in dem eine Vielzahl als Reaktionskammern dienende Durchgangsöffnungen ausgebildet sind,
- einem Wahlslider, der an einer Seite des Reaktionssliders, an der die Reaktionskammern münden, angeordnet ist und der eine durchgehende Steueröffnung aufweist, wobei der Wahlslider bezüglich des Reaktionssliders verlagerbar ist,
- 15 - einem Chemikalien-Slider, der an der dem Wahlslider gegenüberliegenden Seite des Reaktionssliders angeordnet ist, wobei an der zum Wahlslider weisenden Oberfläche des Chemikalien-Sliders Zuführ-Öffnungen zum Zuführen von Chemikalien münden
- und die Reaktionskammern des Reaktionssliders und die Zuführ-Öffnungen des
- 20 Chemikalien-Sliders entlang einer Kreisbahn angeordnet sind und der Reaktionsslider und der Wahlslider durch Drehen um eine gemeinsame Drehachse, die durch den Mittelpunkt der Kreisbahn geht, derart verlagerbar sind, daß eine der Zuführ-Öffnungen, eine der Reaktionskammern und die Steueröffnung in fluchtende Anordnung bringbar sind, so daß eine durchgehende Verbindung zur Versorgung der Reaktionskammer mit einer vorbestimmten Reagenz eingestellt werden kann, und
- 25 einige der Zuführ-Öffnungen jeweils mit einer Chemikalien-Zuführleitung in Verbindung stehen, und die Chemikalien-Zuführleitungen jeweils mit einer Ventilanordnung verbunden sind, über die zumindest zwei unterschiedliche Chemikalien zuführbar sind.
- 30 Durch die erfindungsgemäße Ausgestaltung können über einige der Zuführ-Öffnungen die Reagenzien bereits vorgemischt zugeführt werden. Dies kann z.B. sehr vorteilhaft zum Zuführen von mit einem Aktivator vorgemischten Basenreagenzien verwendet werden. Hierdurch wird die Durchmischung der Basenreagenz mit dem
- 35 Aktivator erheblich verbessert, wodurch innerhalb einer kürzeren Zeit ein besseres Reaktionsergebnis erhalten wird, als es im Stand der Technik bekannt war. Dies führt

zu einer weiteren Steigerung des an sich durch die Vielzahl von Reaktionskammern erzielten hohen Durchsatz.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Zeichnungen beispielhaft näher erläutert.

5 Die Zeichnungen zeigen schematisch:

Fig. 1 mehrere Slider der erfindungsgemäßen Vorrichtung in einer teilweise aufgebrochenen, schematisch vereinfachten perspektivischen Explosionsdarstellung,

10

Fig. 2 eine Ausführungsform eines Chemikalien-Siders in perspektivischer Ansicht, und

15

Fig. 3 eine weitere Ausführungsform eines Chemikalien-Siders in perspektivischer Ansicht, schematisch vereinfacht, und

Fig. 4 die erfindungsgemäße Vorrichtung zur Durchführung von chemischen Reaktionen in einer Querschnittsdarstellung.

20

Die erfindungsgemäße Vorrichtung 1 zur Durchführung von chemischen Reaktionen weist als zentrales Element einen Reaktionsslider 2 auf. Der Reaktionsslider 2 ist als Ringscheibe aus einer Stahlplatte mit in der Draufsicht kreisförmiger Form ausgebildet. Am Umfangsbereich des Reaktionssliders sind entlang einer Kreisbahn mit Radius r eine Vielzahl von als Reaktionskammern 3 dienende Durchgangslöcher eingebracht. Im dargestellten Ausführungsbeispiel weist der Reaktionsslider 2 insgesamt 24 Reaktionskammern 3 auf. Die Reaktionskammern weisen einen Reaktionsbereich 4 mit größerem Innendurchmesser und einen unteren Bereich 5 mit kleinerem Innendurchmesser auf. Soll die erfindungsgemäße Vorrichtung für die Oligonukleotid-Synthese eingesetzt werden, so werden in den Reaktionsbereichen an sich bekannte Fritten zur Aufnahme der Reagenzien eingesetzt.

30

Die Reaktionskammern 3 können auch zur Aufnahme von Kartuschen ausgebildet sein, die in der Deutschen Gebrauchsmusteranmeldung DE 299 21 606.3 beschrieben sind. Derartige Kartuschen erleichtern die Abdichtung der Reaktionskammern.

35

- Zusätzlich zu den Reaktionskammern 3 sind an der Kreisbahn zwei Durchgangsöffnungen eingebbracht, die durchgehend einen schmalen Innendurchmesser aufweisen und als Spülkanäle 6 dienen. Die beiden Spülkanäle 6 sind diametral auf der Kreisbahn angeordnet und unterteilen die Reaktionskammern 3 in zwei Bereiche mit je
- 5 zwölf Reaktionskammern 3. Der Reaktionsslider 2 ist mit einer zentralen Öffnung 7 versehen. Benachbart zur zentralen Öffnung 7 sind drei mit gleichem Winkelabstand um den Mittelpunkt des Reaktionssliders 2 angeordnete durchgehende Mitnahmeöffnungen 8 eingebbracht.
- 10 Der Reaktionsslider 2 ist in der erfindungsgemäßen Vorrichtung horizontal angeordnet, wobei angrenzend an seiner oberen Seite ein Wahlslider 9 vorgesehen ist. Beim vorliegenden Ausführungsbeispiel ist der Wahlslider 9 aus einer Stahlplatte gefertigt. Der Wahlslider 9 weist eine in der Draufsicht kreisförmige zentrale Öffnung 11 auf. Angrenzend an der zentralen Öffnung 11 sind drei im gleichen Winkelabstand angeordnete Mitnehmeröffnungen 12 in den Wahlslider 9, eingebbracht. Der Wahlslider 9
- 15 weist einen größeren Durchmesser als der Reaktionsslider 2 auf. An dem Wahlslider 9 ist eine vertikal durchgehende Steueröffnung 15 eingebbracht. Die Steueröffnung 15 des Wahlsliders 9 ist mit dem Radius r der Kreisbahn, auf welcher die Reaktionskammern 3 des Reaktionssliders 2 angeordnet sind, vom Mittelpunkt des Wahlsliders
- 20 9 beabstandet, so daß die Steueröffnung 15 bei einer Umdrehung des Wahlsliders 9 die gleiche Kreisbahn wie die Reaktionskammern 3 beschreibt.

Hierdurch kann durch Drehen des Wahlsliders 9 bezüglich des Reaktionssliders 2 um die gemeinsame vertikale, mittige Achse 16 die Steueröffnung 15 mit jeweils einer der

25 Reaktionskammern 3 oder einem der Spülkanäle 6 in fluchtende Übereinstimmung gebracht werden, so daß jeweils ein sich durch den Wahlslider 9 und den Reaktionsslider 2 hindurch erstreckender Kanal ergibt.

Der Wahlslider 9 und der Reaktionsslider 2 sind auf einem Chemikalien-Slider 17 angeordnet. Der Chemikalien-Slider 17 ist ein Stahlring mit etwa rechteckigem, bspw. quadratischem Querschnitt. Der Chemikalien-Slider 17 ist konzentrisch zur gemeinsamen vertikalen Achse 16 angeordnet und weist eine Vielzahl von Durchgangsöffnungen 18 auf, die entlang einer Kreisbahn mit dem Radius r um die gemeinsame Achse 16 angeordnet sind. Die Durchgangsöffnungen 18 sind auf der Kreisbahn vorzugsweise mit gleichem Abstand voneinander angeordnet, wobei sich der Abstand zwischen zwei benachbarten Durchgangsöffnungen 18 vorzugsweise von dem Ab-

stand zwischen zwei benachbarten Reaktionskammern 3 des Reaktionssliders 2 unterscheidet, so daß jeweils nur eine einzige Durchgangsöffnung 18 mit einer einzigen Reaktionskammer 3 in kommunizierender Verbindung stehen kann.

- 5 Bei einer alternativen Ausführungsform entsprechen die Winkelabstände zwischen zwei benachbarten Durchgangsöffnungen 18 den Winkelabständen zwischen zwei benachbarten Reaktionskammern 3. Bei dieser Ausführungsform wird in den Pausen zwischen zwei Chemikalienfördervorgängen der Reaktionsslider 2 gegenüber dem Chemikalien-Slider 17 um einen Zwischenschritt versetzt, der z.B. einem halben Win-
10 kelabstand zwischen zwei benachbarten Reaktionskammern 3 entspricht, so daß kei-
ne der Reaktionskammern 3 mit keiner der Durchgangsöffnungen 18 fluchtet oder die Reaktionskammern 3 sich nicht mit den Durchgangsöffnungen 18 überlappen. Hier-
durch wird ein Chemikalienfluß in die Reaktionskammern 3 sicher unterbunden.

- 15 Die Durchgangsöffnungen 18 des Chemikalien-Sliders 17 sind zu dessen äußerer Mantelfläche 53 umgelenkt, an der sie in Form von Anschlußöffnungen 21 münden. An den Anschlußöffnungen 21 sind Chemikalien-Zuführleitungen 19 z.B. in Form von Schläuchen angeschlossen, die jeweils zu einer Ventilanordnung 54 führen, über die zumindest zwei unterschiedliche Chemikalien der Chemikalien-Zuführleitung zuführ-
20 bar sind.

Bei dem in Fig. 1 dargestellten Ausführungsbeispiel verzweigen einige der Chemika-
lien-Zuführleitungen 19 in zwei Zweigleitungen 19a, 19b, in welchen jeweils ein
Schaltventil 55 angeordnet ist und die jeweils zu einem Chemikaliengefäß 20 führen,
25 in dem sich eine vorbestimmte Reagenz befindet. Die mit einer sich verzweigenden
Chemikalien-Zuführleitung 19 verbundenen Durchgangsöffnungen 18 des Chemikali-
en-Sliders 17 können somit mit einer vorbestimmten Reagenz oder mit einer vorbe-
stimmten Mischung aus zwei Reagenzien beschickt werden. Die Durchgangsöffnun-
30 gen 18 fungieren somit als Chemikalien-Zuführöffnungen zum Zuführen von Chemika-
lien zu den Reaktionskammern 3 des Reaktionssliders 2.

Die unverzweigten Chemikalien-Zuführleitungen 19 führen zu jeweils einem einzigen
Chemikaliengefäß 20. In diesen Chemikalien-Zuführleitungen sind zweckmäßigerwei-
se weitere Schaltventile 55 angeordnet, die einen unbeabsichtigten Chemikalienstrom
35 aus einem der Chemikaliengefäße 20 zu einer Reaktionskammer 3 unterbinden kön-
nen.

- Der Chemikalien-Slider 17 ist in der erfindungsgemäßen Vorrichtung feststehend angeordnet und zum Drehen des Wahlsliders 9 und zum Drehen des Reaktionssliders 2 ist jeweils eine Antriebseinrichtung (in Fig. 1 nicht dargestellt) vorgesehen, so daß der
- 5 Wahlslider 9 unabhängig vom Reaktionsslider 2 um die gemeinsame Achse 16 zumindest eine volle Umdrehung (360°) gedreht werden kann. Die Steueröffnung 15 des Wahlsliders 9 steht über eine weitere Leitung (nicht dargestellt) mit einer Dosierpumpe (nicht dargestellt) in Verbindung.
- 10 Nachfolgend wird die grundsätzliche Funktionsweise der in Fig. 1 gezeigten Slider-Anordnung zur Durchführung von chemischen Reaktionen näher erläutert.

In den einzelnen Chemikaliengefäßen 20 befinden sich unterschiedliche Reagenzien, so daß über die Ventilanordnungen 54 den entsprechenden Durchgangsöffnung 18 des Chemikalien-Sliders 17 zwei Reagenzien zugeführt werden können. Durch Anordnen einer der Reaktionskammern 3 über einer bestimmten Durchgangsöffnung 18 des Chemikalien-Sliders 17 und durch gleichzeitiges Anordnen der Steueröffnung 15 des Wahlsliders 9 über dieser Reaktionskammer 3 können von der vorbestimmten Durchgangsöffnung 18 eine oder mehrere Reagenzien der Reaktionskammer 3 zugeführt werden, indem diese mittels einer Dosierpumpe (nicht dargestellt) angesaugt werden. Bei den im vorliegenden Ausführungsbeispiel aus zwei Ventilen 55 bestehenden Ventilanordnungen kann entweder ein einziges Ventil geöffnet sein, so daß lediglich eine einzige Reagenz zugeführt wird, oder es können beide Ventile gleichzeitig oder in einer schnellen Folge abwechselnd geöffnet sein, so daß ein Gemisch

20 aus zwei Reagenzien zugeführt wird.

25

Soll eine Oligonukleotidsynthese durchgeführt werden, so ist es zweckmäßig die die Basenbausteine enthaltenden Reagenzien (Phosphorigsaureesteramide) gemischt mit einem Aktivator (z.B. Tetracol in Acetonitril) zuzuführen, da durch das Vormischen

30 der beiden Reagenzien unmittelbar vor dem Zuführen zu einer Reaktionskammer in kürzerer Zeit eine wesentlich bessere Reaktionsausbeute erzielt wird, als wenn die beiden Reagenzien nicht intermittierend aufeinanderfolgend zugeführt werden.

Befindet sich die gewünschte Menge einer Reagenz oder einer Mischung aus Reagenzien in der Reaktionskammer 3, so wird der Reaktionsslider 2 und/oder der Wahlslider 9 gedreht, wodurch die von einem Chemikalien-Gefäß 20 bis zur Dosierpumpe

durchgehende Verbindung unterbrochen ist, so daß kein weiterer Chemikalienfluß möglich ist. Diese Reaktionskammer 3 kann von der Durchgangsöffnung 18 des Chemikalien-Sliders 17 durch eine kurze Drehbewegung entfernt werden, so daß die Reaktionskammer 3 auch an ihrem unteren Ende verschlossen ist. Dieser Chemikalienfluß kann auch durch Schließen der entsprechenden Ventile 55 unterbunden werden.

Der Vorgang des Ansaugens einer bestimmten Reagenz bzw. eines bestimmten Reagenziengemisches in eine bestimmte Reaktionskammer 3 kann beliebig wiederholt werden und es können dabei die Reagenzien und/oder die Reaktionskammern 3 in einer beliebigen Reihenfolge ausgetauscht werden, so daß jeder Reaktionskammer zu einem vorbestimmten Zeitpunkt eine bestimmte Menge einer vorbestimmten Reagenz zugeführt werden kann. Da die unterschiedlichen Drehpositionen der Slider in wenigen Sekundenbruchteilen eingestellt werden können, können die einzelnen Reaktionskammern 3 quasi gleichzeitig mit gleicher oder unterschiedlicher Abfolge von Reagenzien versorgt werden. In den einzelnen Reaktionskammern 3 lassen sich somit gezielt bestimmte chemische Reaktionen erzeugen.

Vorzugsweise sind die Slider, insbesondere der Reaktionsslider 2 auf eine für die chemischen Reaktionen geeignete Temperatur temperiert.

Fig. 2 zeigt schematisch in einer perspektivischen Schnittansicht eine weitere Ausführungsform eines Chemikalien-Sliders 17. Dieser Chemikalien-Slider 17 besteht aus einem ringförmigen Körper mit einer äußeren Mantelfläche 53, die am oberen und unteren Randbereich jeweils zu einer zur Mantelfläche 53 schräg verlaufenden Fläche 53a, 53b abgeschrägt ist.

Es sind zwei Arten von Durchgangsöffnungen 18a, 18b vorgesehen. Die überwiegende Anzahl der Durchgangsöffnungen 18a mündet an der oberen Oberfläche des Chemikalien-Sliders 17 und ist im rechten Winkel zur Mantelfläche 53 abgewinkelt. An dieser Mündungsstelle der Durchgangsöffnung 18a ist ein Mehrwegeventil 56 angeordnet, das jeweils mit einer im Chemikalien-Slider 17 ausgebildeten oberen und einer unteren Zweigleitung 57, 58 in Verbindung steht. Die beiden Zweigleitungen 57, 58 führen jeweils von der Mantelfläche 53 zu einer an der oberen oder der unteren Abschrägung 53a, 53b ausgebildeten Anschlußausnehmung 59. Diese Anschlußausnehmungen 59 können jeweils einen mit einem Schlauch (nicht dargestellt)

verbunden Anschlußkörper 60 aufnehmen. Die Schläuche sind jeweils mit einem Chemikaliengefäß 20 verbunden und stellen einen Teil der Zweigleitungen 57, 58 dar. Die Mehrwegeventile 56 sind im vorliegenden Ausführungsbeispiel als 2-Wegeventile ausgebildet, die jeweils eine der Durchgangsöffnungen 18 entweder mit der oberen 5 oder der unteren Zweigleitung 57, 58 verbinden. Diese 2-Wegeventile 56 besitzen nur zwei Zustände, wobei in einem Zustand die obere und im anderen Zustand die untere Zweigleitung mit der Durchgangsöffnung 18 verbunden ist. Derartige Ventile besitzen nur ein äußerst kleines Totvolumen, so daß die hierdurch erzeugten Verluste an Chemikalien sehr gering sind.

10

Die zweite Art der Durchgangsöffnungen 18b führen jeweils von der oberen Oberfläche des Chemikalien-Sliders 17 zu einer einzigen, an der unteren Abschrägung 53b angeordneten Anschlußausnehmung 59, in der ein Anschlußkörper 60 aufgenommen werden kann, der mit einem zu einem Chemikaliengefäß führenden Schlauch (nicht 15 dargestellt) in Verbindung steht.

Bei der Synthese von Oligonukleotiden werden folgende Reaktionsvorgänge aufeinanderfolgend zum Anlagern jeweils einer Base durchgeführt. Zunächst wird von einem bestehendem Oligonukleotid oder einer Startreagenz die 5'-Schutzgruppe abgespalten. Hierzu wird der Reaktionskammer eine Abspaltreagenz (z.B. Trichloressigsäure) zugeführt.

Nach dem Abspaltvorgang wird eine Base angelagert, indem der Reaktionskammer die Basenreagenz (Phosphorigsäureesteramide) zusammen mit einem Aktivator (Tetracol in Acetonitril) zugeführt wird.

Nach dem Abspaltvorgang wird ein Cappingvorgang durchgeführt, bei dem mittels zweier Capping-Reagenzien (Cap-A: Essigsäureanhydrid in Tetrahydrofuran gelöst, Cap-B: n-Methyl-Timidazol in Tetrahydrofuran gelöst und eine Spur Pyridin oder Colidin) die aktivierten, aber nicht mit einer Base versehenen 5'-Enden für eine weitere Anlagerung von Basen blockiert werden. Hierdurch wird das Entstehen von Oligonukleotiden mit unerwünschten Basenkombinationen verhindert.

Danach wird durch das Zuführen von in Acetonitril gelöstem Jod 3-wertiger Phosphor 35 in 5-wertigen Phosphor oxidiert.

Diese Reaktionsvorgänge werden zum Anlagern jeweils einer Base wiederholt. Zwischen den einzelnen Reaktionsvorgängen wird jeweils eine Waschreagenz (z.B. Acetonitril) durch die Reaktionskammer geleitet, um überschüssige Reagenzien zu entfernen.

5

Die Basen umfassen in der Regel Adenin (A), Cytosin (C), Guanin (G), Thymin (T) und/oder Uracil (U). Es können auch andere Basen vorgesehen werden, die z.B. zu Markierungszwecken verwendet werden.

- 10 Sowohl beim Anlagerungsvorgang als auch beim Cappingvorgang werden der Reaktionskammer eine Mischung aus zwei Reagenzien zugeführt, die als Mischung nicht bevorratet werden können. Mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung werden diese Mischungen am Chemikalien-Slider 17 gemischt. Das Mischen erfolgt durch schnelles abwechselndes Verbinden der Zweigleitungen 57, 58 mit der Durchgangsöffnung 18, wodurch die beiden Reagenzien intermittierend der Reaktionskammer zugeführt und gemischt werden. Nach dem Zuführen einer solchen Mischung ist es zweckmäßig, den von der Ventilanordnung zur Reaktionskammer führenden Leitungsabschnitt und die Reaktionskammer selbst zu spülen. Hierzu wird die jeweils kostengünstigere der beiden Mischungsreagenzien als Spülung verwendet.

20

Die Reagenzien (Abspaltungsreagenz, Oxidationsreagenz, Waschreagenz), die den Reaktionsvorgängen ungemischt zugeführt werden, werden von dem jeweiligen Chemikaliengefäß über eine unverzweigte Chemikalien-Zuführleitung und eine der Durchgangsöffnungen 18b der Reaktionskammer zugeführt, ohne daß hierbei eine Ventilanordnung mit einem Mehrwegeventil zwischengeschaltet ist.

25

Bei dieser Ausführungsform ist es zweckmäßig, sowohl in den verzweigten als auch in den unverzweigten Chemikalien-Zuführleitungen ein Schaltventil (nicht dargestellt) vorzusehen, damit ein unerwünschter Chemikalienstrom unterbunden werden kann.

30

- Der erfindungsgemäße Chemikalien-Slider 17 weist zumindest fünf mit einer Ventilanordnung verbundene Durchgangsöffnungen 18a (für vier Basen und dem jeweiligen Aktivator und den beiden Cappingreagenzien) und zumindest drei unverzweigte Durchgangsöffnungen 18b (für die Abspaltreagenz, Waschreagenz, Oxidationsreagenz) auf.

13

- In Fig. 3 ist schematisch vereinfacht eine weitere Ausführungsform eines Chemikalien-Sliders 17 dargestellt. Dieser Chemikalien-Slider besitzt lediglich fünf Durchgangsöffnungen 18, die jeweils über eine Chemikalien-Zuführleitung 19 mit einer Ventilanordnung verbunden sind. Eine der fünf Ventilanordnungen ist eine 7-fach-Ventilanordnung 54 mit sieben Ventilen 55, die jeweils die Chemikalienzuführung aus einem Chemikaliengefäß 20 steuern. Eine weitere Ventilanordnung 54 ist eine 2-fach-Ventilanordnung 54 mit zwei Ventilen 55, die jeweils die Chemikalienzufuhr aus einem Chemikaliengefäß steuern. Die übrigen drei Ventilanordnungen sind 1-fach-Ventilanordnungen, die jeweils aus einem einzigen Ventil 55 bestehen.
- 10 An die 7-fach-Ventilanordnung sind Chemikaliengefäße 20 mit einer ersten Spülung S1 (z.B. Argon), einer zweiten Spülung S2 (z.B. Acetonitril), einem Aktivator AK und den vier Basenreagenzien A,C, G und T angeschlossen. An die 2-fach-Ventilanordnung sind Chemikaliengefäße 20 mit den beiden Cappingreagenzien CA
- 15 und CB angeschlossen. An die 1-fach-Ventilanordnungen sind Chemikaliengefäße mit einer Abspaltreagenz AB bzw. einer Oxidationsreagenz O oder einer Waschreagenz W angeschlossen. Die Chemikaliengefäße 20 mit den Spülungen S1 und S2 sind an dem von den Durchgangsöffnungen 18 entfernten Enden der Chemikalien-Zuführleitung 19 angeordnet, damit sie die gesamte Chemikalien-Zuführleitung spülen und damit alle Rückstände der übrigen Chemikalien entfernen können.

Bei dieser Ausführungsform ist gegenüber der in Fig. 2 gezeigten Ausführungsform nachteilig, daß der die einzelnen Ventile 55 verbindende Leitungsabschnitt und der zu den Durchgangsöffnungen 18 führende Leitungsabschnitt ein Totvolumen beim Wechsel von einer Reagenz auf eine andere Reagenz bildet, aus welchem unverbrauchte Chemikalien gespült werden müssen, ohne daß sie zur Anwendung gelangen. Dieser Nachteil kann durch kurze Leitungsführungen begrenzt werden und wird für Anwendungen in Kauf genommen, bei welchen gezielte Mischungen an Basenreagenzien den Reaktionskammern zugeführt werden, um in einer Reaktionskammer vorbestimmte Mengen sich z.B. an einer einzigen Stelle unterscheidender Oligonukleotide zu erzeugen. Für derartige sich nur geringfügig an einer oder wenigen Stellen unterscheidenden Oligonukleotidpaaren entsteht ein zunehmend größerer Bedarf.

Ein weiterer Vorteil dieser Ausführungsform ist, daß der Chemikalien-Slider 17 nur wenige Durchgangsöffnungen 18 besitzt. Für diese kann einfach ein Winkelabstand gewählt werden, der sich vom Winkelabstand zweier benachbarter Reaktionskam-

mern 3 derart unterscheidet, daß jeweils nur eine einzige Durchgangsöffnung 18 fluchtend zu einer der Reaktionskammern 3 angeordnet ist und die anderen Durchgangsöffnungen weder zu einer anderen Reaktionskammer fluchten noch sich mit dieser überlappen. Wird der Reaktionsslider ein Stück gedreht, so sind alle kommunizierenden Verbindungen zwischen den Durchgangsöffnungen 18 und den Reaktionskammern 3 unterbrochen und ein unerwünschter Chemikalienfluß wird sicher verhindert.

Falls weitere Basen oder andere Chemikalien zugeführt werden sollen, können weitere Ventilanordnung mit zwei bis sieben oder mehr Ventilen vorgesehen werden.

Nachfolgend wird der mechanische Aufbau einer erfindungsgemäße Vorrichtung zur Durchführung chemischer Reaktionen anhand von Fig. 4 näher erläutert.

Diese Vorrichtung 1 weist eine aus einem Reaktionsslider 2, einem Wahlslider 9 und einem Chemikalien-Slider 17 bestehende Einheit auf, die im wesentlichen genauso wie die in Fig. 1 dargestellte Einheit ausgebildet ist.

Diese aus den Slidern 2, 9 und 17 bestehende Einheit ist auf einer Antriebseinheit 22 angeordnet. Die Antriebseinheit 22 weist ein etwa zylinderförmiges feststehendes Antriebsgehäuse 23 und zwei konzentrisch und ineinander angeordnete Hohlwellen 24, 25 auf. Die zum Antriebsgehäuse 23 benachbarte Hohlwelle 24 ist gegenüber dem Antriebsgehäuse 23 mittels zweier Lager 26 drehbar gelagert. Zwischen den beiden Lagern 26 ist eine Abstandsbuchse 27 angeordnet, um die Lager 26 auf einem vorbestimmten Abstand zu halten. Die innerste Hohlwelle 25 ist gegenüber der Hohlwelle 24 wiederum durch zwei weitere Lager 28 drehbar gelagert.

An der oberen Stirnfläche des Antriebsgehäuses 23 sind vertikal nach oben vorstehende Stifte 29 angebracht, die in korrespondierende Sacklöcher 30 des Chemikalien-Siders 17 eingreifen.

Die obere Stirnfläche der innersten Hohlwelle 25 ist mit vertikal nach oben vorstehenden Mitnehmerstiften 31 versehen, die in die Mitnehmeröffnungen 12 (Fig. 1) des Wahlsiders 9 eingreifen. In entsprechender Weise sind an der zum Antriebsgehäuse 23 benachbarten Hohlwelle 24 an deren oberen Stirnfläche Mitnehmerstifte 32 vorgesehen, die in die Mitnehmeröffnungen 8 des Reaktionssiders 2 eingreifen.

Der Chemikalien-Slider 17, der Wahlslider 9 und der Reaktionsslider 2 sind somit mittels einer lösbarer Steckverbindung drehfest mit dem Antriebsgehäuse 23 bzw. und den beiden Hohlwellen 24, 25 verbunden. Am unteren Ende der beiden Hohlwellen 24, 25 sind an diese radial nach außen vorstehende Zahnkränze 33, 34 vorgesehen, an welchen jeweils über einen Zahnriemen verbunden ein Schrittmotor (nicht dargestellt) angreifen kann. Das Antriebsgehäuse 23 ist an seinem unteren Bereich drehfest mit einer Grundplatte 35 verbunden, wobei die gesamte Antriebseinheit 22 sich durch eine in der Grundplatte 35 ausgebildete Öffnung 36 hindurch erstreckt.

Am Wahlslider 9 liegt eine Druckplatte 37 auf, die mit dem Wahlslider 9 mittels einer Schraubverbindung 38 drehfest verbunden ist. Die Druckplatte 37 ist mit einer zentralen Öffnung 37a versehen, durch die die gemeinsame, vertikale Achse 16 der Slider 2, 9, 17 verläuft. Die innerste Hohlwelle 25 ist zudem konzentrisch zu der Achse 16 angeordnet, so daß von der Druckplatte 37 bis zum unteren Endbereich der Antriebseinheit 22 ein Durchgang ausgebildet ist. In diesem Durchgang ist eine Zugstange 39 angeordnet, die nach oben über die Druckplatte 37 vorsteht und nach unten an der Antriebseinheit 22 ein Stück vorsteht. An ihrem oberen Ende ist die Zugstange 39 mit einem Druckkolben 40 verbunden, der auf der Druckplatte 37 von oben aufliegt, wobei zwischen dem Druckkolben 40 und der Druckplatte 37 ein Lager 41 eingebbracht ist, so daß die Druckplatte 37 bzgl. des Druckkolbens 40 gedreht werden kann. Am unteren Ende der Zugstange 39 ist ein Kipphebel 42 angelenkt, der sich etwa parallel zur Grundplatte 35 erstreckt und an seiner Längsmitte an einem Kippgelenk 43 drehbar befestigt ist. Das Kippgelenk 43 ist an einem sich von der Grundplatte 35 nach unten erstreckenden Steg 44 angeordnet.

An dem von der Zugstange 39 entfernten Ende des Kippgelenkes 43 ist mittels eines Zwischenlenkers 45 eine vertikal nach oben stehende Ankerstange 46 gelenkig befestigt. Die Ankerstange 46 verläuft durch eine weitere Öffnung 47 der Grundplatte 35 und durch einen Elektromagneten, der in einem Magnetgehäuse 48 angeordnet ist. Die Ankerstange 46 steht mit ihrem oberen Ende am Magnetgehäuse 48 vor. Im Magnetgehäuse 48 ist ein zylinderrohrförmiger Anker vorgesehen, durch den sich die Ankerstange 46 hindurch erstreckt. Der Anker ist fest mit der Ankerstange 46 verbunden. Eine auf Druck belastete Spiralfeder 50 stützt sich an der Oberseite des Magnetgehäuses 48 ab und ist mit dem oberen Ende der Ankerstange 46 verbunden.

- Im stromlosen Zustand des Elektromagneten 48 befindet sich der Anker in einer nach oben geschobenen Stellung; so daß die Ankerstange 46 durch die Wirkung der Spiralfeder 50 nach oben gedrückt wird. Die von der Ankerstange 46 auf den Kiphebel 42 ausgeübte Kraft wird von diesem auf eine nach unten wirkende Zugkraft auf die
- 5 Zugstange 39 übertragen, welche wiederum den Druckkolben 40 nach unten gegen die Druckplatte 37 drückt. Die Slider 2, 9 und 17 werden somit zwischen dem Antriebsgehäuse 23 und der Druckplatte 37 mit einer vorbestimmten Kraft zusammen gedrückt, die z.B. 100 Newton betragen kann.
- 10 Wird der Elektromagnet 48 unter Strom geschaltet, so wird der Anker in den Elektromagneten gezogen, wodurch sich die Ankerstange 46 absenkt und die Zugstange 39 anhebt und der Druck auf die Slider 2, 9, 17 vermindert oder auch völlig aufgehoben werden kann.
- 15 Bei der erfindungsgemäßen Vorrichtung kann während des Verdrehens des Wahlsliders 9 bzw. des Reaktionssliders 2 der an den Kontaktflächen zwischen den Slidern wirkende Druck somit kurzzeitig vermindert bzw. vollständig aufgehoben werden, wodurch der Verschleiß beim Drehen der Slider wesentlich geringer als bei herkömmlich automatisch arbeitenden Vorrichtungen ist. Zudem wird während des Ansaugens von
- 20 Reagenzien durch das Anlegen des Druckes die notwendige Dichtheit sichergestellt.
- Zur weiteren Vermeidung des Verschleißes der Slider können diese mit einer PFD-Beschichtung oder einer Keramik-Beschichtung versehen sein. Anstelle von Slidern aus Stahl sind auch Slider aus Kunststoff, Keramik- oder Glaswerkstoffen, insbesondere Materialien mit geringem Gleitwiderstand und hoher Chemikalienbeständigkeit, wie z.B. Teflon möglich.
- Die Erfindung ist oben anhand eines Ausführungsbeispiels mit 24 Reaktionskammern erläutert worden. Es können auch 48 oder 96 Reaktionskammern vorgesehen sein.
- 30 Die Anzahl von 24, 48 und 96 Reaktionskammern wird bevorzugt, da die erzeugten Reaktionsprodukte in der Regel in Gefäßen einer Mikrotiterplatte abgelegt werden. Die gebräuchlichen Mikrotiterplatten besitzen 96 Reaktionsgefäß, so daß bei 24, 48 oder 96 Reaktionskammern mit einem, zwei oder vier Synthesevorgängen alle Gefäße einer Mikrotiterplatte mit Syntheseprodukten gefüllt werden können.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist eine Anzeigeeinrichtung mit jeweils einem Anzeigefeld für jede Reaktionskammer vorgesehen. Auf diesen Anzeigefeldern wird jeweils ein für die Qualität des Synthesierverfahrens signifikanter Wert angezeigt.

- 5 Hierzu ist ein optischer Sensor 51 vorgesehen, der möglichst nahe an den Reaktionskammern 3 bzw. dem oberen Wahlslider 9 angeordnet ist. Im vorliegenden Ausführungsbeispiel ist der optische Sensor 51 unmittelbar an einer oberen Gehäuseabdeckung angeordnet. Es ist jedoch auch möglich, den optischen Sensor in den
- 10 Wahlslider 9 benachbart zur Steueröffnung 15 zu integrieren. Vom optischen Sensor 51 führt eine Leitung 52 zu der als Saugpumpe ausgebildeten Dosierpumpe (nicht dargestellt). Mit dem optischen Sensor 51 wird die Lichtdurchlässigkeit (Trübung) des aus den Reaktionskammern 3 zwischen jedem einzelnen Teilarbeitsschritt abgezogenen Zwischenprodukt bzw. Endprodukt detektiert.
- 15 Durch das Anordnen des optischen Sensors 51 nahe am Wahlslider 9 wird ein schnelles Ansprechverhalten der Lichtintensitätsmessung erzielt, da die in den Reaktionsgefäßern erzeugten Zwischen- und Endprodukte nur über eine kurze Strecke befördert werden müssen, bis sie vom Sensor 51 detektiert werden können. Darüber hinaus wird bei dieser Anordnung des Sensors 51 Streulicht sicher vom Detektionsbereich abgeschirmt.
- 25 Bei einer korrekt ablaufenden Oligonukleotidsynthese trüben sich die Zwischenprodukte durch eine Erhöhung des DMT-Anteils (DMT = Dimethyl) allmählich mit jedem Reaktionsschritt ein. Bei bekannten Oligonukleotidsynthesevorrichtungen wird die bei jedem Teilschritt erhaltene Lichtintensität als Zahlenwert ausgegeben. Hierdurch wird bei mehreren Reaktionskammern eine entsprechende Anzahl von Zahlenkolonnen erzeugt, weshalb sich bereits nach einigen Teilarbeitsschritten eine unübersichtliche Anzahl von Zahlenwerten ergibt.
- 30 Bei der erfindungsgemäßen Vorrichtung wird diese große Anzahl von Zahlenwerten vermieden, indem für jede Reaktionskammer lediglich ein für die Qualität der ablaufenden Oligonukleotidsynthese signifikanter Wert dargestellt wird.
- 35 Dieser für die Qualität der ablaufenden Oligonukleotidsynthese signifikante Wert ist z.B. der Korrelationskoeffizient R der detektierten Lichtintensitäten.

Der Korrelationskoeffizient R wird gemäß folgender Formel berechnet:

$$R = \frac{m\sigma_i}{\sigma_s},$$

- wobei s die bei einer Messung detektierte Lichtintensität ist und die einzelnen Messungen mit dem Zähler i gezählt werden, und σ_s die Standardabweichung der Meßwerte s, σ_i die Standardabweichung des Zählers i und m die Steigung der Regressionsgeraden in einem Koordinatensystem ist, bei dem die Lichtintensität auf der Ordinate und der Zähler auf der Abszisse aufgetragen ist.
- 10 Die Standardabweichung σ_s , die Standardabweichung σ_i und die Steigung m werden nach folgenden Formeln berechnet:

$$\sigma_s = \sqrt{\frac{\sum_{N=1}^N s^2 - \left(\frac{\sum_{N=1}^N s}{N}\right)^2}{N-1}}$$

$$\sigma_i = \sqrt{\frac{\sum_{N=1}^N i^2 - \left(\frac{\sum_{N=1}^N i}{N}\right)^2}{N-1}}$$

15

$$m = \frac{\sum_{N=1}^N si - \frac{\sum_{N=1}^N s \sum_{N=1}^N i}{N}}{\sum_{N=1}^N i^2 - \left(\frac{\sum_{N=1}^N i}{N}\right)^2}$$

wobei N die Gesamtzahl der Meßwerte ist.

In dem oben beschriebenen Koordinatensystem liegen bei einem korrekten Verlauf der Oligonukleotidsynthese die Lichtintensitätswerte durch die allmähliche Eintrübung etwa auf einer leicht abfallenden Geraden. Lediglich bei einem Fehler bei der Oligonukleotidsynthese ergeben sich Lichtintensitätswerte, die von der Geraden deutlich abweichen. Der Korrelationskoeffizient R gibt an, wie exakt die einzelnen Meßwerte auf der Geraden liegen, wobei der Korrelationskoeffizient R Werte zwischen -1 und +1 annehmen kann. Ist der Korrelationskoeffizient gleich 0, so kann keine Gerade durch die Meßwerte gelegt werden, wohingegen bei Werten von -1 oder +1 des Korrelationskoeffizienten R die Meßwerte auf exakt einer Geraden liegen. In den einzelnen Anzeigefeldern werden deshalb die Absolutwerte $|R|$ der jeweils einer Reaktionskammer 3 zugeordneten Korrelationskoeffizienten R dargestellt, so daß ein Bediener bei einer deutlichen Abweichung von 1 sofort erkennt, daß die Synthese in der jeweiligen Reaktionskammer nicht korrekt abläuft, ohne daß er hierzu eine Zahlenkolonne oder eine große Menge an Meßwerten überwachen muß.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die jeweils letzten Meßwerte stärker gewichtet als die übrigen Meßwerte. Beispielsweise wird bei der Berechnung des Korrelationskoeffizienten R das Zahlenpaar (Meßwert s_i , Zähler i) so stark gewichtet wie alle anderen Meßwerte zusammen, d.h., daß das Zahlenpaar des letzten Meßwertes s_i genauso oft in die Berechnung eingeht, wie andere Meßwerte vorhanden sind, nämlich $i-1$ mal. Wenn der nächste Meßwert s_{i+1} erhalten wird, wird die erhöhte Wichtung des Meßwertes s_i aufgehoben und der neue Meßwert s_{i+1} wird i mal gewichtet.

Durch diese höhere Wichtung des jeweils letzten Meßwertes spricht der derart modifizierte Korrelationskoeffizient schneller auf eine Abweichung von der Geraden an. Dies erlaubt dem Bediener eine schnelle Erfassung und Reaktion bei Fehlern.

Bei einer bevorzugten Anordnung sind mehrere erfindungsgemäße Vorrichtungen, z.B. 3 bis 20, und vorzugsweise 6 oder 12 zu einer Einheit zusammengefaßt und mit einer gemeinsamen Versorgung für Reagenzien, Gas und elektrische Energie versehen. Die die Reagenzien beinhaltenden Vorratsgefäße weisen jeweils einen Füllstandsmesser auf, so daß deren Füllungsgrad automatisch von einer Füllstandsüberwachungseinrichtung überwacht werden kann. Bei einem geringen Füllungsgrad wird von der Füllstandsüberwachungseinrichtung dem Bediener ein Signal gegeben, daß die entsprechende Reagenz nachgefüllt bzw. das entsprechende Vor-

ratsgefäß ausgetauscht werden muß. Diese Füllstandsüberwachungseinrichtung erlaubt einen teilautomatischen und kontinuierlichen Betrieb dieser aus mehreren Synthesevorrichtungen bestehenden Einheit.

- 5 Bei dieser Anordnung werden die Reagenzien mit einem Schutzgas in den Vorratsgefäßen unter Druck gesetzt. Dieses Schutzgas besitzt zwei Funktionen. Es soll einen Kontakt der Reagenzien mit Feuchtigkeit enthaltender Luft verhindern, denn durch den Kontakt mit feuchter Luft könnten unerwünschte Reaktionen eintreten und die Reagenzien in ihrer Funktion beeinträchtigt werden. Zudem wird durch das
- 10 Schutzgas ein Druck ausgeübt, der die Förderung der Reagenzien zu den Reaktionskammern 3 unterstützt. Hierdurch kann beim Absaugen der Reagenzien aus den Reaktionskammern 3 die Saugpumpe mit einem geringeren Unterdruck arbeiten, wodurch die auch Reagenzien mit niedrigem Dampfdruck verwendet werden können.
- 15 Vorzugsweise werden an allen Mündungen der Öffnungen und Bohrungen der Slider, durch welche Chemikalien gefördert werden, ringförmige Dichteinsätze eingesetzt. Diese Dichteinsätze sind aus einem verschleißfestem Kunststoff, wie z.B. Teflon, ausgebildet.
- 20 Es ist auch möglich, die Slider aus Kunststoff auszubilden. Geeignete Kunststoffe sind Teflon, Peek und Pom.

Die Erfindung ist oben anhand von Ausführungsbeispielen mit drei Slidern beschrieben. Es sind entsprechende Vorrichtung mit vier oder noch mehr Slider bekannt. Die
25 Erfindung kann auch bei diesen Vorrichtungen angewandt werden. Ein Slider im Sinne der vorliegenden Anmeldung ist jede gleitende Platte, Scheibe oder ein jeder gleitender Stab, wobei die Slider nach der Erfindung als um eine Drehachse drehbare Scheiben ausgebildet sind.

Ansprüche

- 10 1. Vorrichtung zum Durchführen von chemischen Reaktionen, mit
- einem Reaktionsslider (2), in dem eine Vielzahl als Reaktionskammern (3) dienende
Durchgangsöffnungen ausgebildet sind,
- einem Wahlslider (9), der an einer Seite des Reaktionssliders (2), an der die Reaktionskammern (3) münden, angeordnet ist und der eine durchgehende Steueröffnung
15 (15) aufweist, wobei der Wahlslider (9) bezüglich des Reaktionssliders (2) verlagerbar
ist,
- einem Chemikalien-Slider (17), der an der dem Wahlslider (9) gegenüberliegenden
Seite des Reaktionssliders (2) angeordnet ist, wobei an der zum Wahlslider weisen-
den Oberfläche des Chemikalien-Sliders (17) Zuführ-Öffnungen (18) zum Zuführen
20 von Chemikalien münden,
und die Reaktionskammern (3) des Reaktionssliders (2) und die Zuführ-Öffnungen
(18) des Chemikalien-Sliders (17) entlang einer Kreisbahn angeordnet sind und der
Reaktionsslider (2) und der Wahlslider (9) durch Drehen um eine gemeinsame Dreh-
achse (16), die durch den Mittelpunkt der Kreisbahn geht, derart verlagerbar sind,
25 daß eine der Zuführ-Öffnungen (18), eine der Reaktionskammern (3) und die Steuer-
öffnung (15) in fluchtende Anordnung bringbar sind, so daß eine durchgehende Ver-
bindung zur Versorgung der Reaktionskammer (3) mit einer vorbestimmten Reagenz
eingestellt werden kann, und
eine Einrichtung zum Beaufschlagen der Slider (2, 9, 17) mit einer Kraft vorgesehen
30 ist, um die Kontaktflächen der Slider abzudichten, wobei diese Einrichtung derart
ausgebildet ist, daß die Kraft im Bereich der Drehachse (16) angreift.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
35 daß der Reaktionsslider (2) und der Wahlslider (9) plattenförmig, insbesondere in
Form einer Ringscheibe, ausgebildet sind.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Wahlslider (9) und der Reaktionsslider (2) voneinander unabhängig antreib-
5 bar sind.

4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Einrichtung zum Beaufschlagen der Slider (2, 9, 17) elektrisch ansteuerbar
10 ist.

5. Vorrichtung nach Anspruch 4,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Einrichtung zum Beaufschlagen der Slider ein kombinierter Feder-
15 /Magnetmechanismus ist, der mit einem Druckkolben (40) gegen eine Druckplatte
(37) drückt, wobei zwischen der Druckplatte (37) und einem feststehenden Antriebs-
gehäuse (23) die Slider (2, 9, 17) angeordnet sind.

6. Vorrichtung nach Anspruch 5,
20 **dadurch gekennzeichnet,**
daß am Druckkolben (40) eine Zugstange (39) angreift, die sich durch mittige Öffnun-
gen in den Slidern (2, 9, 17) erstreckt, so daß eine von der Einrichtung zum Beauf-
schlagen der Slider auf die Zugstange (39) ausgeübte Zugkraft in eine auf die Druck-
platte (37) wirkende Druckkraft umgesetzt wird.
25

7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6,
gekennzeichnet durch,
eine Antriebseinheit (22) mit einem zylinderförmigen feststehenden Antriebsgehäuse
30 (23) und zwei konzentrisch und ineinander angeordnete Hohlwellen (24, 25), auf wel-
che drehfest der Reaktionsslider (2) bzw. der Wahlslider (9) aufgesetzt werden kön-
nen.

8. Vorrichtung nach Anspruch 7,
dadurch gekennzeichnet,
35 daß sich durch die Hohlwellen (24, 25) die Zugstange (39) erstreckt und an dem vom
Druckkolben (40) entfernten Ende mit einem Kipphebel (42) gelenkig verbunden ist.

der an seinem anderen Ende gelenkig mit der Einrichtung zum Beaufschlagen der Slider (2, 9, 17) verbunden ist.

9. Vorrichtung zum Durchführen von chemischen Reaktionen, insbesondere nach einem der Ansprüche 1 bis 8, mit
- einem Reaktionsslider (2), in dem eine Vielzahl als Reaktionskammern (3) dienende Durchgangsöffnungen ausgebildet sind,
 - einem Wahlslider (9), der an einer Seite des Reaktionssliders (2), an der die Reaktionskammern (3) münden, angeordnet ist und der eine durchgehende Steueröffnung (15) aufweist, wobei der Wahlslider (9) bezüglich des Reaktionssliders (2) verlagerbar ist,
 - einem Chemikalien-Slider (17), der an der dem Wahlslider (9) gegenüberliegenden Seite des Reaktionssliders (2) angeordnet ist, wobei an der zum Wahlslider weisenden Oberfläche des Chemikalien-Sliders (17) Zuführ-Öffnungen (18) zum Zuführen von Chemikalien münden
- und die Reaktionskammern (3) des Reaktionssliders (2) und die Zuführ-Öffnungen (18) des Chemikalien-Sliders (17) entlang einer Kreisbahn angeordnet sind und der Reaktionsslider (2) und der Wahlslider (9) durch Drehen um eine gemeinsame Drehachse (16), die durch den Mittelpunkt der Kreisbahn geht, derart verlagerbar sind,
- daß eine der Zuführ-Öffnungen (18), eine der Reaktionskammern (3) und die Steueröffnung (15) in fluchtende Anordnung bringbar sind, so daß eine durchgehende Verbindung zur Versorgung der Reaktionskammer (3) mit einer vorbestimmten Reagenz eingestellt werden kann, und
- zumindest eine der Zuführ-Öffnungen (18) mit einer Chemikalien-Zuführleitung (19) in Verbindung steht, die mit einer Ventilanordnung (54) verbunden ist, über die zumindest zwei unterschiedliche Chemikalien der Zuführ-Öffnung (18) zuführbar sind.
10. Vorrichtung nach Anspruch 9,
dadurch gekennzeichnet,
- daß die Ventilanordnungen (54) zumindest zwei Ventile (55) aufweisen, die jeweils die Zuführung einer Reagenz steuern.
11. Vorrichtung nach Anspruch 9,
dadurch gekennzeichnet,
- daß die Ventilanordnung (54) ein Mehrwegeventil (56) aufweist, das zwischen der Zuführ-Öffnung (18) abwechselnd und zumindest zwei Zweigleitungen (57, 58) derart

geschaltet ist, daß die Zuführ-Öffnung (18) mit einer der beiden Zweigleitungen (57, 58) in kommunizierende Verbindung gebracht werden kann.

12. Vorrichtung nach Anspruch 11,

5 **dadurch gekennzeichnet,**

daß das Mehrwegeventil (56) unmittelbar am Chemikalien-Slider (17) angeordnet ist.

13. Vorrichtung zur Durchführung einer Oligonukleotidsynthese, insbesondere nach einem der Ansprüche 1 bis 12,

10 mit mehreren Reaktionskammern (3), in welche Reagenzien dosiert zugeführt werden können,

dadurch gekennzeichnet,

daß eine Anzeigeeinrichtung mit jeweils einem Anzeigefeld für jede Reaktionskammer (3) vorgesehen ist, wobei auf den einzelnen Anzeigefeldern jeweils ein für die

15 Qualität der in der jeweiligen Reaktionskammer (3) ablaufenden Reaktion signifikanter Wert angezeigt wird.

14. Vorrichtung nach Anspruch 13,

dadurch gekennzeichnet,

20 daß ein optischer Sensor (51) zum Detektieren der Lichtdurchlässigkeit der in den Reaktionskammern erzeugten Zwischen- und Endprodukte vorgesehen ist.

15. Vorrichtung nach Anspruch 14,

dadurch gekennzeichnet,

25 daß der optische Sensor (51) unmittelbar angrenzend am Wahlslider (9) angeordnet ist.

16. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 13 bis 15,

dadurch gekennzeichnet,

30 daß der für die Reaktionen signifikante Wert der Korrelationskoeffizient (R) von Meßwerten einer Lichtdurchlässigkeitsmessung an den Zwischen- und Endprodukten ist.

17. Vorrichtung nach Anspruch 16,

dadurch gekennzeichnet,

35 daß der für die Reaktionen signifikante Wert der Absolutwert des Korrelationskoeffizi-

enten (R) von Meßwerten der Lichtdurchlässigkeitsmessung an den Zwischen- und Endprodukten ist.

18. Vorrichtung nach Anspruch 16 oder 17,

5 **dadurch gekennzeichnet,**

daß der jeweils letzte Meßwert bei der Berechnung des Korrelationswertes stärker als die übrigen Meßwerte gewichtet wird.

19. Verfahren zum Ansteuern einer Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 bis 18,

10 **dadurch gekennzeichnet,**

daß die Slider in einer bestimmten Stellung aneinander mit einer bestimmten Kraft gedrückt werden, und

die Druckkraft beim Verlagern der Slider vermindert bzw. vollständig aufgehoben wird.

15

20. Anordnung mit mehreren nach einem der Ansprüche 1 bis 19 ausgebildeten Vorrichtungen,

dadurch gekennzeichnet,

daß eine gemeinsame Versorgungseinheit für Reagenzien mit mehreren Vorratsge-

20 fäßen vorgesehen ist, wobei die Vorratsgefäße mit einem Füllstandsmesser versehen sind, und eine Füllstandsüberwachungseinrichtung den Füllungsgrad der einzelnen Vorratsgefäße automatisch überwacht.

21. Anordnung nach Anspruch 20,

25 **dadurch gekennzeichnet,**

daß die gemeinsame Versorgungseinheit auch zur Versorgung von Gas und elektrischer Energie ausgebildet ist.

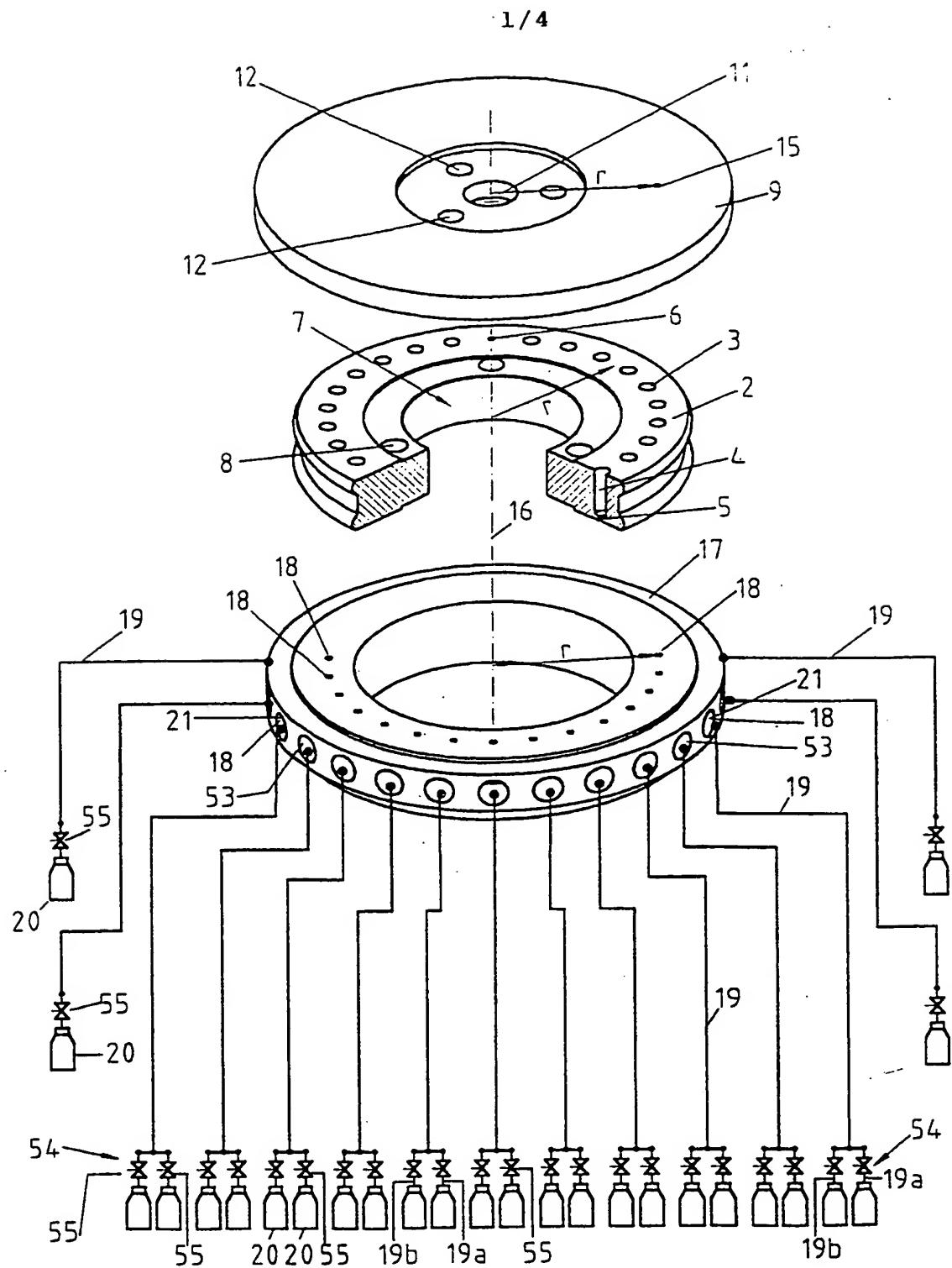


Fig.1

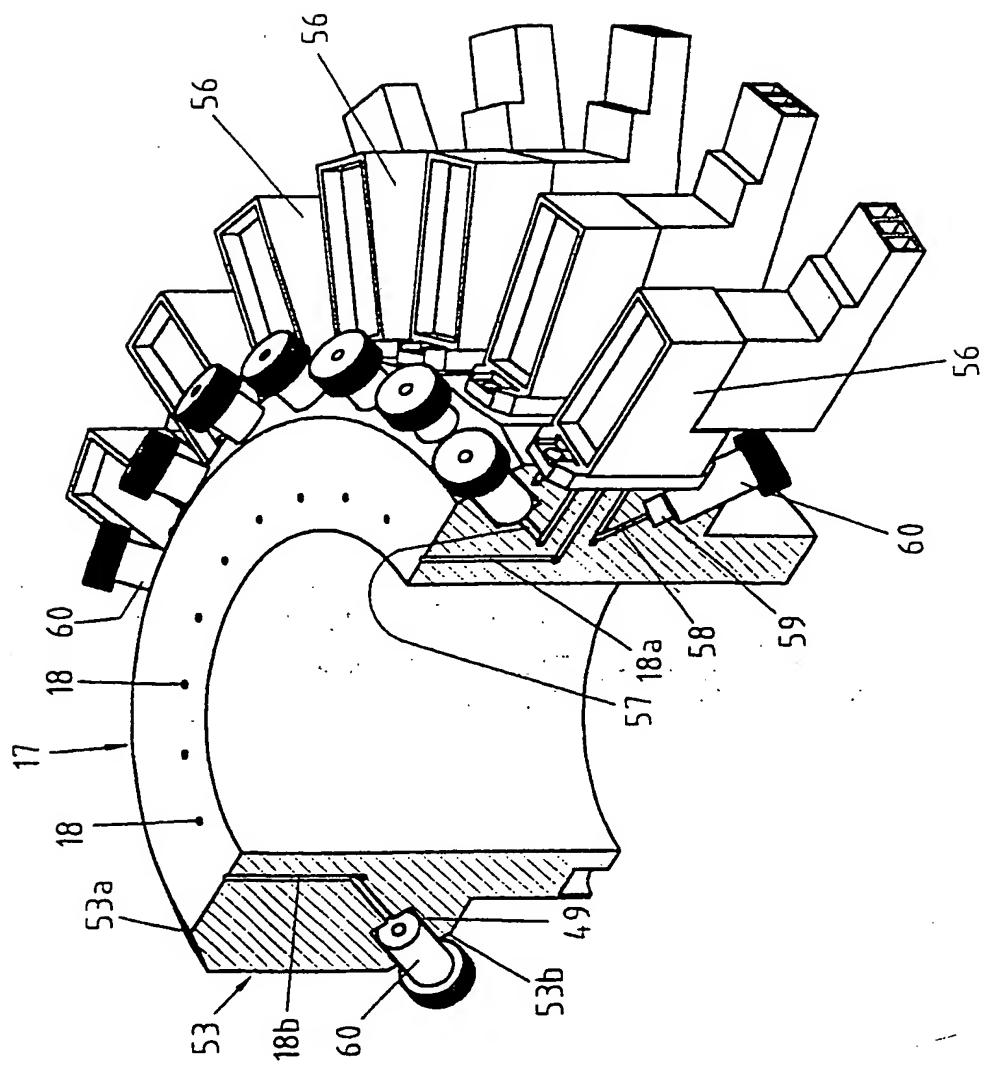


Fig.2

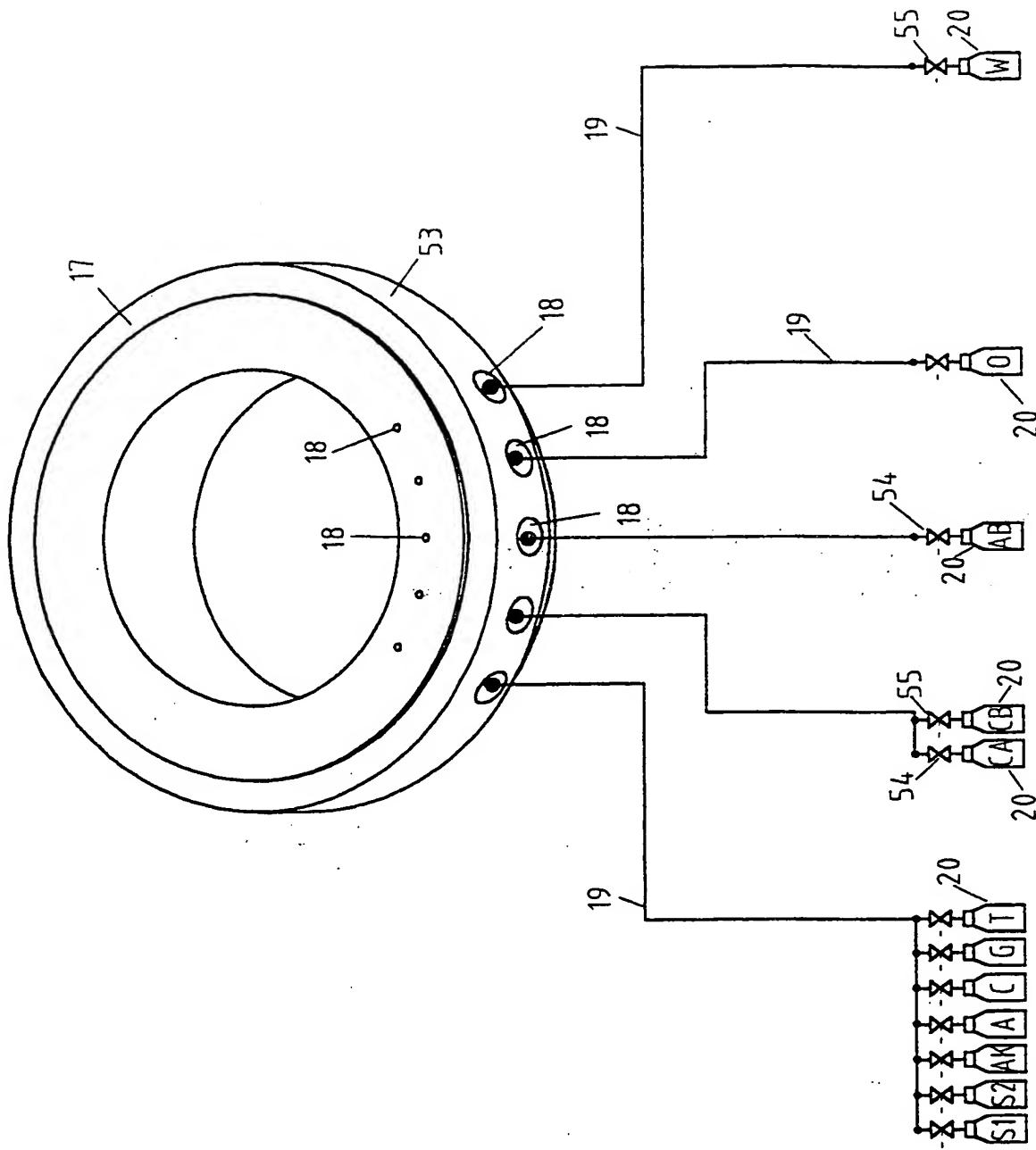


Fig.3

4/4

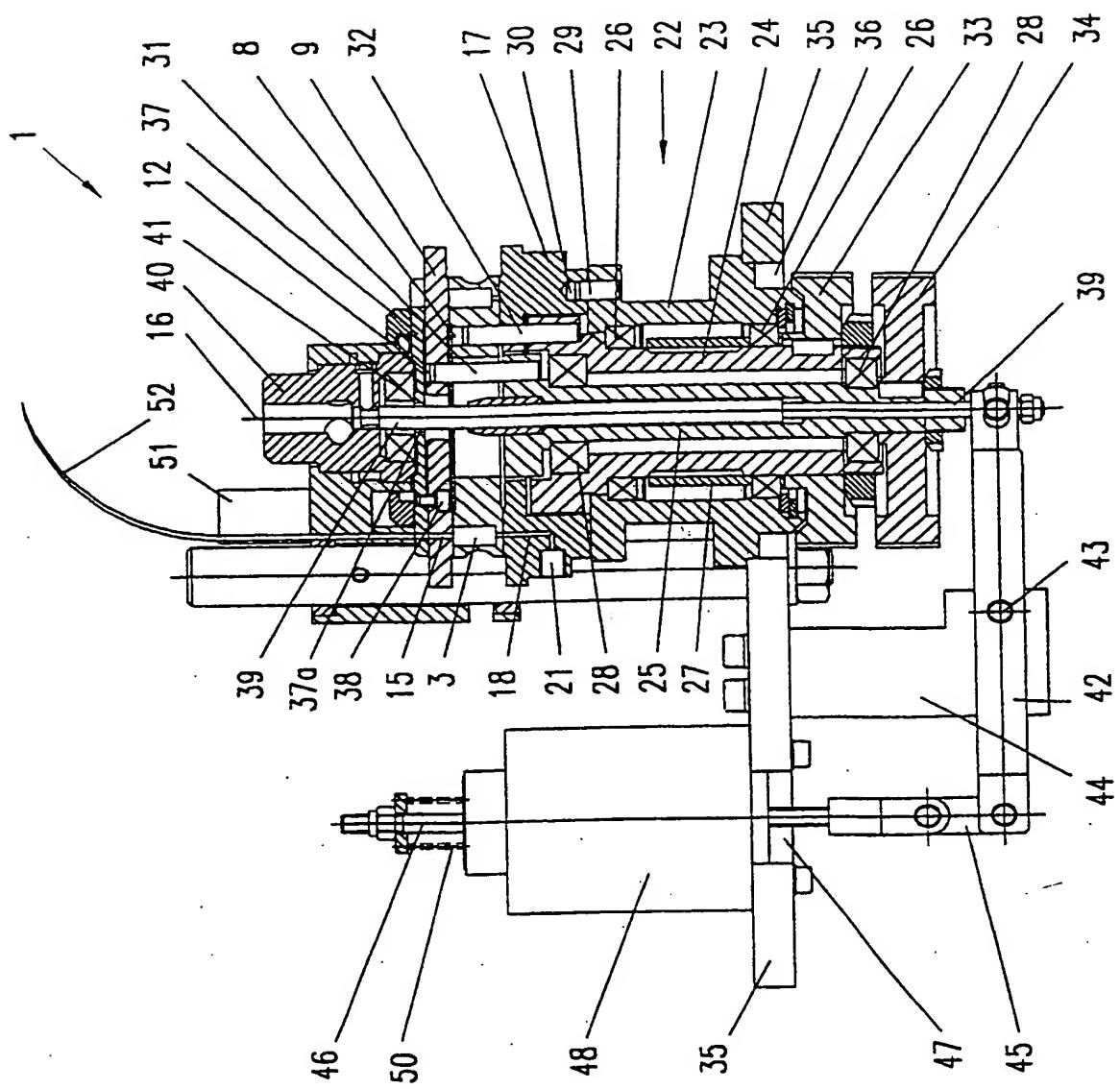


Fig. 4

THIS PAGE BLANK (USPTO)